

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRADO DE MEDICINA

REVISIÓN E ACTUALIZACIÓN DA FISIOPATOLOXÍA DA ENURESE NOCTURNA



AUTORA: ABOY CAMPOS, PAULA BELÉN

TUTOR: Prof. Dr. Blanco Parra, Miguel

Ángel Departamento: Uroloxía

Curso Académico: 2020/2021

Convocatoria: Xuño, 2021

AGRADECEMENTOS

En primeiro lugar agradecer a atención brindada por o meu titor o Dr. Miguel Ángel Blanco Parra, por estar sempre atento e resolver todas as dúbidas que foron xurdindo ao longo destes meses, os súas mensaxes de tranquilidade e motivación foron fundamentais para o desenvolvemento deste traballo.

Agradecer tamén ao meu tío Luis Campos Villaverde, pola súa colaboración co material empregado para escribir este artigo e as súas innumerables achegas nas traducións á lingua galega.

ÍNDICE

1. RESUMO	3
1.1. Introducción.....	3
1.2. Obxectivo.	3
1.3. Material e métodos.....	3
1.4. Resultados.	3
1.5. Discusión.	4
1.6. Palabras clave.....	4
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. Prevalencia.....	5
2.2. Factores de risco.	6
3. MATERIAL E MÉTODOS	9
4. RESULTADOS	11
4.1. Teoría da enurese como consecuencia da alteración do sono.	11
4.2. Teoría da alteración da excitación para o despertar como causa da enurese.....	13
4.3. A teoría da enurese como consecuencia da poliuria nocturna.....	16
4.4. Alteracións vesicais como causa da enurese.	20
4.5. Teoría da tríada da alteración hemodinámica, sono e enurese.....	22
4.6. O SNC como responsable da enurese.	23
4.7. Espiña bífida oculta (SBO).	27
4.8. Teoría dos trastornos respiratorios obstrutivos como causa da enurese.....	28
4.9. Enurese como consecuencia de la patoloxía psiquiátrica.....	34
5. DISCUSIÓN	37
6. CONCLUSIÓN	39
7. DECLARACIÓN DE INTERESES	40
8. REFERENCIAS	41

1. RESUMO

1.1. Introducción.

A enurese nocturna infantil, de aquí en adelante (EN) é unha alteración que afecta a un número elevado de nenos e que hasta o momento pese a existir múltiples teorías plausibles, a súa fisiopatoloxía non foi esclarecida. Esta revisión está centrada especialmente na enurese de tipo primario e monosintomática.

1.2. Obxectivo.

A presente revisión ten como obxectivo mostrar a información máis actualizada en relación as principais teorías dos factores que neste momento se consideran os causantes da EN; destacando a heteroxeneidade e a complexidade da mesma, así mesmo , tratarase de mostrar algunhas formas nas que a investigación podería avanzar.

Esta revisión ten como obxectivo xeral a actuación da información acerca das principais teorías da fisiopatoloxía da enurese nocturna, centrándose especialmente na monosintomática e primaria seleccionando artigos comparativos publicados dende 2010 a 2020. Non se inclúe información sobre a diagnose ou o tratamento da enfermidade. O autor aclara que este traballo non é unha metaanálise.

1.3. Material e métodos.

Revisión sistemática exhaustiva das principais bases de datos científicas de artigos publicados nos últimos dez anos que cumpran os criterios de inclusión.

1.4. Resultados.

As múltiples teorías estudadas polos investigadores nos últimos tempos como causa da enurese van dende a patoloxía psiquiátrica, hipótese que aparece dende os inicios da enfermidade, ate teorías máis recentes como que a enurese sexa consecuencia dunha obstrución ao fluxo aéreo durante o sono do neno, pasando por outras como alteración a nivel do sistema nervioso central, non podendo agrupar ningunha delas por completo a todos os

nenos con enurese, o que leva a pensar que posiblemente existan múltiples fenotipos dentro da mesma enfermidade.

1.5. Discusión.

Ata o momento ningunha das hipóteses consegue resolver o enigma da fisiopatoloxía da enurese. Mais, tralo análise dos artigos consultados, o máis probable parece ser unha combinación de varias das principais teorías.

1.6. Palabras clave.

Nocturnal enuresis, enuresis nocturna, pathophysiology, fisiopatología, children, urinary incontinence, causes, Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño, niños, , patogenia, prevalencia, adenotonsillectomy, sleep-disorder breathing, sleep apnea, Spina Bifida Occulta.

2. INTRODUCCIÓN

O noso coñecemento da patoxénese da enurese nocturna ten sufrido unha metamorfose durante as derradeiras décadas. As respostas simples deron lugar a explicacións máis complexas, e o que antes se vía como un só trastorno agora considérase máis correctamente como varios. Os factores que unha vez foron considerados inequivocamente como causas de enurese (como problemas psiquiátricos) agora están emerxendo como consecuencias, como se diría popularmente, ¿que veu antes “a galiña ou o ovo”?

Enurese significa a micción durante o sono dun neno de polo menos 5 anos, idade a que xa debería ter alcanzado o control da súa vexiga. Considérase significativa si ocorre máis de 1 vez ao mes cunha frecuencia de polo menos 3 veces cada 3 meses, tamén se pode considerar que un neno é enurético se a frecuencia ou a duración é menor, pero hai unha angustia ou un deterioro funcional asociado (1–4). É unha enfermidade que transcende a cultura e a xeografía. As diferentes taxas de preponderancia no pasado debíanse principalmente a diferentes definicións que eran usadas polos estudos da materia, pero recentemente este problema foi solucionado ao usar todos a definición citada (4).

Segundo a Asociación Española de Pediatría existen os seguintes tipos de enurese:

- Enurese monosintomática: é a que se produce nun neno que non ten ningún outro síntoma de vías urinarias baixas.
- Enurese no mono sintomática: neste caso o neno terá outros síntomas de vías urinarias baixas (incontinencia diúrna, urxencia miccional, polaquiuria).
- Enurese primaria: dáse en nenos que nunca permaneceron secos pola noite durante un período de, a lo menos, seis meses.
- Enurese secundaria: enurese nun neno que se mantivo previamente seco pola noite durante un período de, a lo menos, seis meses.

2.1. Prevalencia.

A preponderancia da enurese é aproximadamente similar en tódalas culturas. Isto proporciona outro argumento máis para que os factores somáticos sexan máis importantes que os factores socioculturais na patoxénese da enurese.

A incontinencia nocturna ocorre no 12% ao 25% dos nenos de 4 anos, o predominio é 5-10% en nenos de 7 anos, do 2% ao 3% dos nenos de 12 anos. Pode ser problemático incluso nos derradeiros anos da adolescencia (1% ao 3%) e a enurese non tratada (especialmente se é

grave) pode persistir indefinidamente con taxas de preeminencia do 2% ao 3% na idade adulta. É ben sabido que a enurese tende a remitir espontaneamente coa idade, cunha taxa de curación espontánea segundo a bibliografía consultada de entre o 14% ao 16% anual, a de tipo primario é dúas veces máis común que a de tipo secundario. (3,5–7).

A enurese parece ser máis común entres os nenos (2:1) en quen o problema pode ser máis difícil de tratar (3,8).

2.2. Factores de risco.

Ao longo da historia recopilouse numerosa información acerca dalgunhas características que presentes nun neno, poden condicionalo favorablemente para o desenvolvemento da enurese, algunhas destas características ou factores de risco son:

- *Xenética:*

Foi un dos primeiros factores en ser recoñecida a súa relación coa enurese, de feito, a herdanza desta condición xa se observou no século XIX.

Se un dos pais se facían pis na cama despois dos 5 anos, hai un 40% de probabilidade de que os seus fillos repitan o problema. Se ambos pais facían pis na cama sendo nenos, entón cada un dos seus fillos terá unha probabilidade sobre o 70% de padecer EN segundo a AEPED (Asociación Española de Pediatría) ademais de investigadores como Bakwin o Von Gontar, que observaron nos seus estudos que, en comparación cunha incidencia do 15% da enurese en nenos de familias non enuréticas, o 44% e o 77% dos nenos eran enuréticos cando un ou ambos pais , respectivamente, eran enuréticos (3,4) , outras fontes de información consultadas, abalan esta información ao aportar datos como que o risco de ter enurese cando un dos dous pais foi enurético é de ata cinco a sete veces maior que na poboación xeral, elevándose a 11 veces no caso de que ambos proxenitores se viran afectados.

No artigo de Haid e Tekgül preséntase un estudo de cohortes no que se conclúe unha OR (Odds Ratio) para a EN de 3.63 para enurese materna e 1.85 veces maior para a enurese paterna (1).

Existen varios candidatos a ser “xenes da enurese”, quedando claro para os investigadores que non hai un xene que poida explicar todos os casos de enurese, así como que o xenotipo e o fenotipo se relacionan mal, isto significa que, aínda que varios individuos dunha familia poden sufrir enurese, o seu pronóstico e os

mecanismos patoxénicos subxacentes poden diferir considerablemente. Fundamentalmente, os loci de xenes de enurese encontrados ata agora non teñen proporcionado información útil (8), algún dos xenes mostrados foron un locus para a enurese no cromosoma 13 (ENUR 1) e outro (ENUR 2) no cromosoma 2 (3).

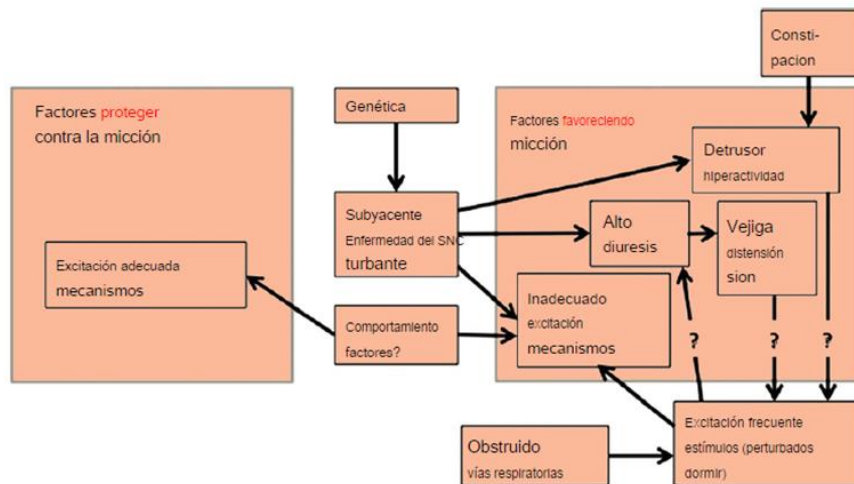


Ilustración 1 extraída de *Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding* (8)

- **Estrés:**

Este é un dos motivos máis comúns da EN secundaria. Algunhas das causas máis comúns de estrés na idade infantil son o divorcio dos país, traslado de casa ou escola ... Posto que non a EN secundaria non é o tema desta revisión non se afondará máis sobre este factor de risco.

- **Estrinximento :**

A vexiga e os intestinos están moi cerca entre sí dentro do corpo. Un intestino cheo pode facer presión sobre a vexiga e facer que o neno perda o control da vexiga. Nestes casos, o tratamento do estrinximento soe ser o primeiro paso para tratar a incontinencia urinaria. Existe un vínculo moi ben establecido entre a enurese e o estrinximento, con altas taxas de estrinximento en cohortes de pacientes pediátricos con enurese (36%).

Varios estudos mostraron efectos positivos del tratamento exitoso del estrinximento funcional en nenos enuréticos.

A xustificación desta asociación parece ser claramente anatómica, pois as grandes masas de feces cando o recto está cheo comprimen a vexiga dende atrás, e como dentro da pelve o espazo existente é limitado isto provoca unha distorsión da vexiga que pode levar a hiperactividade secundaria do detrusor e, por tanto, reduciría a capacidade funcional da vexiga. Os laxantes poden facer que os nenos que mollan a cama se sequen, o que suxire que a hiperactividade do detrusor na enurese puidera deberse á compresión da vexiga polo recto cheo, é dicir, unha causa relacionado co SNC (1,8).

o *Obesidade:*

A enurese é unha enfermidade que aparece con máis frecuencia en nenos con obesidade en comparación con nenos con peso normal, algún estudos atoparon riscos relativos de enurese en nenos obesos de 2,67 - 15,78 (OR 6,5; IC del 95%) (1).

Entre as posibles causas desta preeminencia posiblemente estean outras patoloxías asociadas ao sobrepeso como o síndrome de apnea obstrutiva do sono, que como se verá a continuación é un das principais teorías fisiopatolóxicas da enurese, ou a diabetes mellitus tipo II.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Para orientar a realización deste traballo científico foron usadas as guías publicadas polo departamento de Pediatría da Pontificia Universidade Católica de Chile, así como a guía publicada pola secretaría da saúde do estado de Tabasco de México para revisións sistémicas e outros artigos científicos.

- Os artigos que se analizaron na presente revisión foron identificados mediante unha revisión sistémica a través dos buscadores especializados en información científico-técnica como as bases de datos Google Scholar, PubMed así como a Biblioteca Cochrane e as páxinas da Asociación Española de Pediatría e a International Children's Continence Society (ICCS). A busca realizouse entre os meses de Novembro e Abril de 2021 e tivo como obxectivo a selección de artigos científicos sobre as principais teorías da fisiopatoloxía enurética. A derradeira busca realizada foi o 02/02/2021.

- Palabras chave:

Os descritores, ou palabras clave de busca que se utilizaron foron enurese, enurese infantil, enurese nocturna, enurese nocturna infantil, enurese nocturna monosintomática, enurese nocturna monosintomática primaria, fisiopatoloxía, Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño, niños, amigdalectomía, espina bífida oculta . Estes termos tamén se utilizaron en inglés: enuresis, nocturnal enuresis, nocturnal enuresis in children, pathophysiology, urinary incontinence, causes, pathogenesis, adenotonsillectomy, sleep-disorder breathing, sleep apnea, Spina Bifida Occulta.

- Consultouse a páxina de *Descriptores en Ciencias de la Salud* (9) para a correcta utilización da terminoloxía.

- Límites: inglés e español. Publicacións entre 2010 e 2020.

- Os artigos resultantes foron arquivados no xestor de referencias bibliográficas en “Zotero Standalone”.

- O procesador de texto usado para levar a cabo a revisión foi “Microsoft Word 2013”.

- Criterios xerais de inclusión:

- Estudos en español, inglés ou portugués
- Estudos prospectivos, así como retrospectivos de tipo observacional.
- Estudos de tipo analítico

- Criterios específicos de inclusión:

- Estudos de pacientes maiores de 5 anos.
 - Centrados na enurese nocturna monosintomática.
 - Estudos centrados na enurese de tipo primario.
- Criterios de exclusión:
 - Estudos levados a cabo en menores de 5 anos.
 - Revisións da fisiopatoloxía da enurese nocturna secundaria.
 - Estudos que inclúan outros tipos de incontinencia distinta a enurese.
 - Estudos levados a cabo en animais.
 - Que non cumpriran os criterios de inclusión
 - Non relacionados coa temática

O proceso da realiza da revisión pode dividirse en tres etapas: a primeira delas consistiu na busca nas bases de datos mencionadas, na segunda levouse a cabo a lectura de títulos e resúmenes de artigos excluindo aqueles que cumpriran algúns dos criterios de exclusión. Na terceira etapa levouse a cabo a lectura completa dos artigos, seleccionando a información que se consideraba máis relevante para a relación do artigo.

4. RESULTADOS

Pese a que a verdadeira causa da enurese nocturna primaria e monosintomática aínda non está esclarecida, ao longo da historia formuláronse múltiples teorías, a continuación mencionaremos algunhas das máis vixentes na actualidade, que como se verá aínda que a modo explicativo están divididas, a maioría delas están estreitamente relacionadas:

4.1. Teoría da enurese como consecuencia da alteración do sono.

Esta é unha das principais hipóteses, na que se suxire que o sono xoga un papel importante na etioloxía da enurese nocturna, está en discusión se as alteracións do sono son o resultado da enurese ou contribúen á patoxénese da mesma.

Desde o punto de vista do profesor Tryggve Nevéus que os mecanismos do sono e da excitación do despertar están relacionados coa enurese, parece un feito indubidable, pois na maioría dos casos os nenos enuréticos non presentan escapes miccionais durante o día, polo que os seus escapes teñen que estar claramente relacionado co sono que os leva a realizar as características miccións involuntarias. Tamén parece clara a alteración dos mecanismos do despertar, pois tanto a distensión da vexiga como as contraccións do detrusor envían importantes estímulos excitatorios, así que parece lóxico que a maioría de pais de nenos enuréticos, destaquen que os seus fillos teñen uns sonos moi profundos, dos que espertalos é complicado (8)

O sono foi unha das principais liñas de investigación durante moitos anos, pero os coñecementos a cerca do seu impacto sobre EN seguen sen ser definitivos.

Para entender esta teoría débese ter polo menos unha visión a groso modo das características e das distintas etapas do sono do neno, as que se irá facendo mención ao longo desta revisión.

Así segundo a Asociación Española de Pediatría , durante o sono hai dúas grandes fases, o sono REM (recibe este nome polos movementos dos ollos nesta fase “Rapid Eye Movements”) e a fase NO REM (etapa de descanso físico) que a súa vez se divide en:

- Fase I: tránsito de vixilia a sono. É un sono lixeiro, que dura pouco tempo.
- Fase II: é a fase de maior duración, onde o corpo de verdade descansa e recuperamos enerxía.

- Fase III: é o sono profundo. Una fase na que é moi difícil que una persoa se esperte. En esta fase aparecen os terrores nocturnos e o somnambulismo.

A fase REM sirva para a memoria, momento no que aparecen os soños e os pesadelos.

Cando se comeza a durmir, pásase primeiro polas fases NO REM e posteriormente pola fase REM. Despois de isto, prodúcese un “micro-espertar”, do que a persoa non se acorda ao día seguinte, e vólvese a durmir. Ao realizar tódalas fases, completamos o ciclo do sono. Nunha noite na que se dormen 8h, unha persoa realiza 5 a 6 veces estes ciclos entre as fases.

A partires dos 5 anos (sinalamos esta idade porque a partires da cal de soe comezar a falar de problemas de incontinencia) o neno xa non precisa da sesta de maneira rutinaria e a duración das fases é igual que no adulto (10).

Para o desenvolvemento desta liña de investigación a polisonmonografía (PSG) é unha ferramenta fundamental, debemos remontarnos a 1955 para encontrarnos co primeiro informe realizado por Ditman y Blinn, que se adicaron a estudar sono dos nenos enuréticos a través da PSG.(5)

- ¿Existe un horario para o episodio enurético?:

A información analizada nesta publicación parece que nos permite concluír que por norma xeral o episodio enurético ocorre nas primeiras horas da noite, isto podería estar relacionado con que nesta etapa inicial os nenos se atopen nunha fase de sono profundo da que lle costa moito espertar. Kales y col. en 1977 nunha poboación non seleccionada de nenos puideron observar que o 91% deles os episodios enuréticos ocorreron durante os dous primeiros terzos da noite. Así como Reimao y col. defenden que a maioría destas miccións ocorren entre as 2 e as 3 am. (5,8)

Descubriuse que o tempo dende o inicio do sono ate a enurese varía significativamente entre os nenos con un promedio de 49 min no grupo de EN monosintomática de Tobert e os seus colaboradores. E 3.3h no estudio de Neveus e compañía, no seu estudo PSG observou un rango de 10min a case 8h dende o inicio do sono ata a micción involuntaria, mais o mesmo grupo nun estudo posterior puideron aumentar o tempo medio de enurese dende 92min ata 372 min despois de comezar o tratamento coa desmopresina. (5)

O horario do episodio enurético podería parecer un dato irrelevante máis ben propio do azar, pero sen embargo podemos afirmar que se trata dun dato moi relevante por dúas razóns principais:

- A. Fisiopatoloxicamente: ao inicio da noite é cando se produce maior cantidade de ouriño, pero é a etapa máis difícil para que o neno se esperte, pois estará con moita probabilidade nunha etapa de sono profundo.
- B. Terapeuticamente, que posto que non é a temática principal deste artigo, non se desenvolverá máis.

É importante destacar que a primeira fase de sono ininterrompido está moi relacionada coa calidade e a duración do sono, polo que as consecuencias dun micción durante esta fase poden ter un efecto sobre o neno máis aló do simple espertar para a calidade de vida do mesmo, así como para o seu desenvolvemento.

Por iso o principal obxectivo dos profesionais é darlle un tratamento ao neno que alargue o máximo posible o episodio enurético, aumentando así tamén as posibilidades de que o neno consiga espertarse cando a súa vexiga envíe as sinais ao SNC de está chea, e polo tanto o que sería unha micción involuntaria nas primeiras etapas do sono, pase a ser un episodio de nicturia durante unhas fases máis retardadas da noite, nas que o neno xa non se atope dentro dun sono profundo.(5)

A prevalencia de outras parasomnias , como o somnambulismo e o somniloquio, non é máis alta no grupo enurético que entre os outros nenos. Algúns investigadores encontran certa sobre representación, mentres que isto non se confirma por outros(8).

4.2. Teoría da alteración da excitación para o espertar como causa da enurese.

Como se mencionaba no apartado anterior, tanto os profesionais como os investigadores que entrevistan a pais de nenos enuréticos, destacan que con moita frecuencia estes refiren que os seus fillos teñen un sono moi profundo do que é imposible espertalos, esta afirmación leva a pensar nunha das posibles hipóteses da fisiopatoloxía enurética, pois quizais estes nenos padezan unha alteración da excitación. É dicir, pese a que podería parecer que a causa da enurese é que o cerebro non recibe os estímulos vesicais cando a vexiga está chea, ao estudarse comprobouse que esta hipótese era xusto inversa, os nenos con enurese teñen un sono moito máis excitado que os non enuréticos.(8,11)

Por tanto, podemos considerar que os nenos enuréticos son “durmientes profundos” se con este termo queremos dicir que teñen altos límites de excitación.

Ritvo e os seus colaboradores en 1969, cando a enurese aínda era considerada un trastorno psiquiátrico, foi desenrolado un estudo no que se monitorizou electrocardiograficamente nenos enuréticos durante o sono, e puido observarse a existencia de períodos de excitación antes da micción involuntaria, isto lévanos a pensar que o cerebro destes nenos si recibe información da vexiga, pero estes estímulos non son capaces de producir o espertar completo do neno(5).

Wolfish en conxunto con outros investigadores levaron a cabo un experimento no que producían estímulos auditivos durante o sono de nenos, enfrentando os resultados entre nenos enuréticos e controis non enuréticos, o que lles permitiu observar que nin o 18% dos nenos con enurese se espertaban fronte a estes estímulos, mentres que o 61% dos controis o facían, o que nos leva a seguir valorando a hipótese de que os nenos con esta patoloxía presentan un límite de excitación para o espertar maior que aqueles nenos que non a padecen. (5)

Un traballo máis recente de Vande Walle, O grupo de Gante, Bélxica, aportou probas máis sólidas que apoian a idea de que o sono dos nenos que mollan a cama podería estar alterado, estes investigadores atoparon que o sono estaba especialmente alterado nos nenos que presentaban poliuria nocturna, nestes observouse tamén un aumento dos movementos corporais, claro signo de excitación, en comparación cos nenos non enuréticos. En síntese, pese a ter un sono máis “profundo”, os enuréticos tamén teñen un sono máis “pobre”.

Na actualidade realizáronse bastantes estudos polisomnográficos en nenos enuréticos e controis secos e non se amosan diferenzas claras e consistentes no electroencefalograma do sono. Tamén se amosan que o evento enurético pode ocorrer en calquera parte da noite e en calquera etapa do sono(8).

Nos últimos anos chegouse a outra hipótese, é posible que os nenos enuréticos alteraran o sono debido a sufrir moitos espertares transitorios que os levaron a ter un sono fragmentado e por tanto unha mala calidade do mesmo, o que implica un grave perigo para o desenvolvemento neuronal do neno e o que puido levar ao seu cerebro a protexerse deses microespertares, aumentando o límite de excitación para o espertar completo.

En 1989 Watanabe y Azuma [37] creou unha serie de grupos dentro dos nenos enuréticos segundo a resposta que presentaban ante os estímulos da vexiga, que outros autores seguiron usando a posterioridade como ferramenta para dividir aos enuréticos en subgrupos:

Grupo I: son nenos con episodios de enurese que presentan a mesma resposta a vexiga que os nenos sen enurese ou os adultos, é dicir pasan de un sono máis profundo a un sono máis lixeiro cando a vexiga manda sinais de que está chea, sendo aínda así incapaces de espertar.

Grupo IIA: estes nenos non cambian a un sono máis lixeiro ante os estímulos da vexiga, seguen dentro dun sono profundo.

Grupo IIB: igual que o grupo IIA, seguen nun sono profundo pero a maiores padecen contraccións inestables do detrusor(5).

Imada e colaboradores, levaron a cabo unha investigación durante 3 anos intentando atopar patróns de sono que permitiran predicir que nenos desenrolarían enurese. O que estes investigadores observaron foi que os bebés sans miccionan durante o sono con un patrón similar ao grupo IIA de Watanabe e Azuma, é dicir non cambian a sono lixeiro, sen embargo ao redor dos 3 anos cambian o seu patrón cara o grupo I, é dicir a esta idade xa empezan a presentar un sono lixeiro cando a vexiga envía estímulos de que está chea e consecutivamente, antes dos 5 anos estes nenos deixan de facer pis involuntariamente durante o sono. Por outra banda, observaron que cando os nenos ao redor dos 3 anos aínda persistían tendo patróns de sono similares aos do grupo IIA, conseguían controlar a micción durante a noite moito máis tarde que os nenos anteriores. Este estudio apoia a idea de que a enurese, nalgúns casos pode ser a consecuencia de un retardo na maduración que impide que estes nenos esperten ou supriman as contraccións do detrusor antes de que se desencadee o episodio enurético.(5)

Os espertares corticais son un índice que se analiza nos estudos do sono, o que se mira é o número de espertares corticais por hora que ten unha persoa, isto úsase para valorar a fragmentación e calidade de sono , ao analizar este parámetro en nenos con enurese puido verse que estes teñen unhas cifras de espertares moito máis elevadas, así como un índice de excitación maior que os nenos sen enurese.(5)

Unha das hipótese que se plantexan os expertos na materia é se este índice de excitación maior en enuréticos , así como a fragmentación do sono son parte dos mecanismos fisiopatolóxicos que conducen ao neno a desenvolver enurese ou se estes son o resultado dos sinais que envía a vexiga cando está chea ou das contraccións desinhibidas do detrusor.

4.3. A teoría da enurese como consecuencia da poliuria nocturna.

O aumento da produción de urina durante a noite tamén podería desempeñar un papel importante no desenvolvemento da EMN. A causa pode incluír aumento da inxestión de líquidos antes de deitarse, menos resposta á hormona antidiurética ou diminución da secreción de ADH (3).

O traballo do grupo de Aarhus na década de 1980 foi en moitos sentidos a sinal de partida para a investigación moderna da enurese, ao mostrar que un grupo de nenos enuréticos producía máis urina pola noite en comparación con controis da mesma idade, e que esta poliuria nocturna estaba relacionada cunha cantidade de vasopresina nocturna deficiente. As explicacións psicolóxicas da patoxénese da enurese rapidamente comezaron a perder terreo tras estes novos descubrimentos (8).

A poliuria nocturna é definida pola ICCS como unha produción nocturna de ouriña que excede en máis de un 130% a capacidade vesical esperada. (2,11) Historicamente, o aumento da produción nocturna de ouriña considerábase consecuencia da alteración do ritmo circadiano da vasopresina, que leva a unha diminución do nivel(5) en sangue da devandita hormona.

A ADH é unha hormona que se libera principalmente en resposta a cambios da osmolaridade sérica ou do volume sanguíneo. Como se comenta, ata fai relativamente pouco, a poliuria nocturna dos nenos con EN monosintomática foi explicada como unha alteración da concentración de ouriña durante a noite causada por uns niveles baixos de ADH, que provocan ese aumento da diureses nocturna, diminución da concentración urinaria, pois ao estar diminuída esta hormona hai unha redución da reabsorción de auga a nivel do ril polo que provoca un aumento da produción de ouriña cunha osmolaridade baixa por ese déficit de concentración (3,4,12).

É imprescindible a maduración do ciclo circadiano da ADH para poder normalizar o ciclo circadiano da produción de ouriña durante a etapa infantil, normalizar a produción nocturna de ouriño, quere dicir chegar a obter unha redución de ata o 50% da produción durante o sono respecto aos niveis durante o día.

Outra hipótese que se plantexan os investigadores en relación á poliuria como causa da EN é que o aumento na cantidade de urina durante a noite débese ao baixo nivel de proteína acuaporina 2 (AQP2) que se encontra na asa de Henle nalgúns dos enuréticos (6).

A partires destas hipótese comezou a plantexarse á desmopresina (un análogo da ADH) como unha óptima opción de tratamento para os nenos enuréticos. A desmopresina actúa sobre os receptores V2 dos túbulos colectores do ril. Despois do tratamento con desmopresina, o nivel AQP2 aumenta aproximadamente tres veces e a produción de urina diminúe.

En 1936, Morales foi un dos primeiros expertos en sospeitar que os nenos con enurese poderían padecer unha disfunción hipofisaria e utilizou en eles un tratamento coñecido como Pitressen que consiste nunha solución inxectable de vasopresina. Por outro lado, Poulton considerou a poliuria nocturna como factor patoxénico, o que gañou valor ao demostrarse que mentres nos suxeitos sans a vasopresina ten un ritmo de secreción maior durante a noite que durante o día, fronte a algúns dos infantes enuréticos que presentan unha maior secreción de ADH durante o día ou os mesmos valores ao longo de 24h, o que fai que durante a noite teñan un claro aumento da produción de urina. Numerosas investigacións, demostran que esta alteración da secreción da hormona, non se observa en non enuréticos(13) .

Rajiv Senha, Sumantra Raut plantean a hipótese de que esta diminución da produción nocturna de ADH no neno enurético poida ser unha consecuencia da pequena capacidade da vexiga (xa que se pensa que a estimulación da produción de ADH se realiza a través da distensión vesical) o que nos levaría a superposición da teoría da poliuria coa da alteración da vesical nestos nenos, ou como se levaba dicindo ata agora, a escasa concentración da ouriña sexa a consecuencia de esa baixa secreción da hormona, sen que isto nada teña que ver co tamaño da vexiga do neno (3).

A resposta á desmopresina, nos primeiros estudos que se levaron a cabo foi tan boa que a International Continence Society a comezou a recomendar con un nivel de evidencia 1 grado A para todos os nenos que padeceran de enurese monosintomática. Sen embargo, series posteriores demostraron resultados dispares ante os nenos enuréticos ante dito tratamento, polo que esta teoría comezou a perder forza como principal causa da enurese.xa que se esta fose a causa común a todos os pacientes, o resultado do tratamento con acetato de desmopresina debería ser útil en todos eles (2,3,14).

Dun 20-60% dos nenos con enurese monosintomática son resistentes á desmopresina, aínda que se asume que este porcentaxe estea levemente sobreestimado xa que os estudos realizados sobre a devandita cuestión non estaban correctamente sistematizados, algúns foron

realizados en centros terciarios e incluso sobre nenos con enurese non monosintomática. Por tanto parece claro que, non todos os nenos con EN monosintomática teñen poliuria nocturna e non todos os nenos on poliuria nocturna responde ao tratamento con ADH. Isto lévanos a que cada vez son máis os autores que coinciden en que este aumento da produción de urina nocturna, non se debe so a unha alteración do ritmo circadiano (procesos fisiolóxicos que ocorren cun ritmo de aproximadamente 24 horas) da vasopresina, senón que tamén inflúe a alteración doutros ritmos fisiolóxicos como o de outras hormonas, neurotransmisores, o sono, factores hemodinámicos, o deporte...(11)

Os expertos coinciden no difícil que resulta desenvolver un ensaio clínico no que se estude esta teoría da poliuria, xa é imposible predicir cando se vai a producir un escape no neno con enurese.

O que sí se puido ver que existe unha variación da diurese nocturna entre as noites secas e as húmidas, observándose así que a poliuria so existe de maneira intermitente e que nas noites secas a produción de urina é menor que nas noites que sofren o episodio enurético (11).

O artigo de L. Dossche, J. Vande Walle e C. Van Herzeele móstranos unha subdivisión dos tipos de enurese resistente ao tratamento con desmopresina. Divídeos en tres grupos, aclarando que a maioría de enuréticos non pertencen completamente a ningún dos tres grupos, pero en grandes liñas sí que podemos identificalos con algún dos grupos. Esta subdivisión axudará sobre todo a entender o mecanismo fisiopatolóxico que se esconde detrás de cada enurese e tamén a encarrilar o tratamento dunha maneira máis personalizada.

Como resumo das subdivisión podemos dicir que o primeiro grupo pese a que o seu ril responde adecuadamente á desmopresina, é dicir se aparece o efecto antidiurético, coa redución consecuenta da poliuria nocturna, non conseguimos eliminar os episodios enuréticos. Posiblemente unha alteración nas contracción da vexiga sexa un dos posibles diagnósticos para estes nenos, nos que non parece que a causa da súa enurese depende da poliuria. Os outros dous subtipos xa nin reducen a súa poliuria pese a administración de desmopresina.

- Poliuria nocturna resistente a desmopresina

A este grupo pertencen pacientes que pese darlles o tratamento con desmopresina seguen a ter poliuria nocturna, así como episodios enuréticos. Nestes nenos, a falta de concentración urinaria non pode xustificarse por o déficit de ADH exclusivamente, quizais estes pacientes presenten alteracións nos receptores da vasopresina, unha

enfermidade renal crónica ou tubulopatías que lle impiden levar a cabo correctamente a función de concentración urinaria.

Por outro lado débese ter sempre en conta a posible falta de adherencia ao tratamento, pois loxicamente a desmopresina solo pode funcionar se o paciente segue a pauta correctamente, e nos estudos observouse que incluso estando plenamente motivados, tanto pais como fillos, so un 70% deles cumprían correctamente este tratamento. Isto débese a que os requirimentos que deben cumprir son bastante estritos:

- I. Debe tomarse polo menos unha hora antes da última hora de ouriño
- II. Durmir co estómago baleiro
- III. Evitar beber unha hora antes da administración do fármaco e seguir sen inxestión ata a mañán seguinte.

Como se pode observar, son uns requirimentos difíciles de cumprir, tendo en conta a idade media dos pacientes con esta patoloxía.

Nos pacientes que presentan este tipo de poliuria resistente ao tratamento, os investigadores consideran de vital importancia o estudo dos ritmos circadianos renais, xa que con frecuencia se observa unha excreción nocturna anormalmente alta de solutos, en particular de sodio, que leva ao ril a levar a cabo un ritmo circadiano inverso. Isto pode estar explicado, como se observou en algúns dos estudos consultados, por un cambio na reabsorción de ións na ascendente de Henle.

Os autores deste artigo consideran varias hipótese como posibles causantes deste desaxuste: a retención de sodio durante o día podería levar ao neno a ter unha hipervolemia durante o sono, e consecuentemente a unha redución das hormonas vasoactivas que conducen a unha excreción de sodio elevada, ao diminuír proporcionalmente durante a noite a súa concentración. Que algúns tratamentos dirixidos á diminución da excreción de sodio durante a noite foran exitosos na erradicación da ENM é un fortalecemento para esta teoría.

Tras toda a información aportada podemos concluír en relación a teoría da poliuria que:

- Non todos os nenos que mollan a cama teñen poliuria nocturna. A Proporción de nenos enuréticos poliúricos pode ser <50%.
- Debemos ser conscientes de que as explicacións alternativas son cruciais nestes nenos. Tamén existe un subgrupo posiblemente bastante grande de nenos que teñen tanto poliuria nocturna como hiperactividade do detrusor.

- Tanto a hipótese da poliuria, como a da alteración do ADH, non explican por que os nenos non se espertan, polo tanto, tamén se deben ter en conta os mecanismos do sono e a excitación. A demostración dos mesmos investigadores de que a enurese pode ser provocada en nenos secos por sobrecarga de fluído non resolve a cuestión por completo, xa que nese estudo a nicturia era moito máis fácil de provocar que a enurese, e os volumes miccionados na cama eran moito máis baixos do esperado coa vexiga chea.
- A poliuria nocturna sen enurese (pero con nicturia) é bastante común entre os nenos normais.
- Existe un subgrupo de nenos enuréticos con poliuria nocturna, que non pode explicarse por vasopresina deficiente e que non secan cando se tratan co análogo da vasopresina.
- Existe a intrigante posibilidade de que a poliuria sexa o efecto, non a causa, da enurese.
- A interrupción do sono, por diversos estímulos externos ou internos (como contraccións do detrusor) podería causar poliuria.
- A resposta ao tratamento con desmopresina non desmostra que os niveis baixos da hormona no sangue durante o sono do neno enurético, sexan a causa principal que conduce ao aumento da produción de ouriña nocturna. Pois a alteración deste ritmo circadiano podería ser simplemente un efecto secundario dunha homeostase circadiana xeral anormal, na que se vexan afectados outros neurotransmisores, o sono, outras hormonas, a presión arterial ou as propias funcións dos riles.

4.4. Alteracións vesicais como causa da enurese.

Durante moito tempo existiu a idea de que o volume da vexiga dos nenos con enurese non estaba alterado nin anatómica nin funcionalmente.

A fórmula de Hjalmas ($(\text{idade} + 1) \times 30 \text{ mL}$) permítenos estimar cal é a capacidade vesical esperada nun neno segundo a súa idade, máis ou menos aumenta a un ritmo de 30 ml/ano, alcanzando o máximo aos 12 anos.

Unha maneira de saber cal é a capacidade do neno é mediante os diarios domiciliarios de rexistro de inxestión de líquido/micción, que por outra banda nos permiten observar se existen outras sintomatoloxías do tracto urinario que nos orienten o tipo de enurese cara a non

monosintomática. Así é que, esta é unha das principais recomendacións que realiza a Asociación Española de Pediatría como primeira aproximación ante o posible diagnóstico dun neno con enurese.

A miúdo afirmase que os nenos enuréticos poden ter unha redución volumétrica da capacidade vesical nocturna. Pero para o profesor Tryggve Nevéus, o que se quere dicir é que a cantidade de ouriña eliminada durante o episodio enurético é menor do que se esperaba que a vexiga puidera aloxar. Ou en outras palabras, unha contracción do detrusor desinhibida provoca o baleiramento dunha vexiga probablemente menos chea. Ademais, non sabemos se o evento enurético efectúa un baleirado completo da vexiga. Hai datos que amosan que isto non é certo, nin sequera entre nenos con poliuria nocturna. A micción pode ser incompleta e, polo tanto, a capacidade da vexiga non se reduce en absoluto. (8)

Na maioría dos nenos con enurese monosintomática obsérvase que presentan unha capacidade vesical anatómica normal para a idade, así como unha capacidade vesical funcional diúrna normal, sen embargo sofren alteracións da capacidade vesical funcional nocturna (3,11).

O grupo de Aarhus confirmou recentemente o fenotipo de enurético con capacidade vesical funcional reducida illada baseándose en diarios de rexistros domiciliarios.(11)

Como se mencionou anteriormente, aínda que se viu que moitos dos enuréticos teñen unha produción de ouriña maior pola noite polo déficit de vasopresina, os enuréticos que teñen unha produción nocturna de ouriño normal, o episodio enurético pode estar causado por unha hiperactividade da vexiga ou a unha capacidade reducida da mesma. Sen embargo os nenos que presentan hiperactividade vesical, tenden a presentar síntomas tamén durante o día.

Algúns estudos observados, nos que se usaba a cistometría ambulatoria para o estudo da función urinaria dos nenos, observaron que os enuréticos presentan contraccións do detrusor desinhibidas ou o que é o mesmo hiperactividade do detrusor durante o sono, destacando este feito particularmente en nenos que non responden a desmopresina. Esta observación, fortalécese ao observar que os nenos enuréticos teñen en xeral, menores volumes de evacuación durante o día que os controis non enuréticos. Ademais, isto tamén se apoia en que nalgúns dos nenos os fármacos anticolinéxicos poden chegar a resolver a patoloxía, na maioría de ocasións, sendo combinados estes con desmopresina, o que probablemente demostra que a poliuria e hiperactividade do detrusor durante o sono dos nenos enuréticos son dúas condicións que soen superpoñerse (8).

En xeral, en case todas as publicacións consultadas destácase a gran variabilidade de fenotipos que nos podemos atopar dentro desta enfermidade, pois como se comenta no parágrafo previo, pese a que a maioría de nenos con hiperactividade vesical presentan síntomas diúrnos, tamén os encontramos con un control absoluto dos esfínteres durante o día, cuxa vexiga se comporta so de maneira aberrante durante a noite e incluso algún dos nenos sofren episodios enuréticos algunhas noites e episodios de nicturia (micción nocturna voluntaria) outras. Esta gran variabilidade de fenotipos vese reflexada no elevado número de posibilidades de tratamento dispoñibles.(5)

4.5. Teoría da tríada da alteración hemodinámica, sono e enurese.

A presión arterial (PA) ao igual que moitas hormonas, segue un ritmo circadiano, que fai que polo xeral, nos individuos sans, a PA descenda pola noite (en especial, nas primeiras horas de sono) en comparación cos valores diúrnos. (15)

En numerosas investigacións puido observarse que os nenos enuréticos non seguen este ritmo circadiano, ao igual que observamos coa ADHD, pois os seus niveles de PA son máis altos durante a noite que os valores dos controis sans, parece interesante destacar que como se verá a continuación, algúns autores atoparon unha clara relación entre estes dous fenómenos (PA e EN), pois aquelas noites nas que non se producía a diminución nocturna de PA os nenos enuréticos presentaban con máis frecuencia escapes durante o sono (5,8,11).

Kruse e os seus colaboradores, na súa investigación dividiron aos participantes en tres grupos: individuos con enurese e poliuria nocturna, individuos con enurese pero sen poliuria nocturna e por último os individuos sen enurese, e observaron que os nenos con enurese e poliuria, presentaban uns valores de presión arterial media (PAM), máis elevados que aqueles individuos con enurese sen poliuria e por suposto, que os individuos sans.(5)

Yuce en conxunto con outros investigadores, encontraron unha relación entre os niveis de PAM e o número de escapes enuréticos ao longo de unha semana, o que apoia a idea dunha posible relación entre a elevación dos niveis de presión arterial co episodios de enurese. (5,11)

A causa desta PA máis alta durante a noite podería se unha alteración do sistema nervioso autónomo, que pese a que en xeral se relacionou máis a enuréticos con hiperactividade parasimpática, o aumento da presión durante a noite debería máis ben consecuencia dunha hiperactividade do sistema simpático. O problema que existe para revisar esta posible

asociación, é que en contadas ocasións nos nenos que padecen enurese, se explora o funcionamento do sistema nervioso autónomo, polo que se carece de información neste campo que poida relacionar ambas patoloxías.(11)

Sen embargo, esta carencia non puido ser demostrada en todos os estudos que se levaron a cabo en relación a esta alteración, o que podería explicarse a causa da gran variabilidade fenotípica dentro dos individuos enuréticos

A frecuencia cardíaca e outro factor estudado en relación coa enurese nocturna, neste caso, xa podemos adiantar que a información aportada ata o momento sobre este factor hemodinámico non permite extraer conclusión, porque a pesares de que moitos autores sí observaron unha relación entre unha FC elevada durante a noite e a enurese, os datos que aportaron non acadaban a significación estatística.

A FC analízase desde o punto de vista de como o sistema nervioso autónomo pode estar relacionado coa enurese.

Inclúe e outros, observaron que os nenos con EN tendían en xeral a presentar unha FC máis elevada durante a noite que os controis, pero como mencionamos os resultados non chegan a alcanzar a significación estatística. Fujiwara e os seus colaboradores, observaron que os nenos con enurese presentaban unha característica elevada frecuencia indicando que probablemente estes nenos teñan unha sobreactividade do sistema parasimpático, ademais observaron que unha vez tratados os nenos diminuían este parámetro.(5)

A maioría de autores coinciden en que os nenos enuréticos posiblemente sufran un exceso de actividade parasimpática, o explicaría por outra banda, a hiperactividade do detrusor.(5,8)

Pero como mencionamos, con este parámetro hemodinámico, a variabilidade de resultados entre os estudos foi tan ampla que non permite extraer unhas conclusións definitivas.

4.6. O SNC como responsable da enurese.

Nos bebés e nos nenos pequenos, a conexión entre o cerebro e a vexiga non están de todo desenroladas; a vexiga sinxelamente libera ouriña sempre que está chea. A medida que os nenos crecen, a conexión entre estes dous órganos van mellorando, o que permite que empece a controlar cando baleirar a súa vexiga. Este control soe empezar primeiro a realizarse durante o día e tarda un pouco máis o control da micción nocturna, considerando que aos 5 anos este proceso debe estar xa superado en todos os nenos.

Dado que a maioría dos casos de MNE se resolven espontaneamente, explorouse a maduración tardía dun proceso de desenvolvemento normal. Nalgúns estudos identificouse unha maior incidencia do retraso na linguaxe e rendemento motor lento en nenos con enurese, o que apoia a teoría do retraso madurativo no desenvolvemento dos enuréticos. Os descubrimentos urodinámicos e electroencefalográficos mostraron unha maduración progresiva na estabilidade da vexiga e a capacidade máxima para suprimir o inicio da contracción da vexiga. A capacidade da vexiga ao nacer é de só 60ml e , posteriormente, aumenta coa idade como se mencionou previamente. Hai informes de estatura media máis baixa e idade ósea media retrasada e maduración sexual tardía en nenos e adolescentes enuréticos fronte aos controis da mesma idade (3).

Máis investigacións recentes demostraron que os nenos enuréticos difiren con respecto aos non enuréticos, no desenvolvemento do control dos esfínteres incluso antes de aprender a ir ao baño (8).

O reflexo do baleirado da vexiga non se suprime nos recém nacidos, tampouco existe relación entre a contracción do músculo detrusor e o esfínter, polo que en moitas ocasións o baleirado non será nin completo, a partir dos dous anos, os nenos obteñen o control da supresión das contraccións do detrusor e a relación vexiga-esfínter empeza ser cada vez máis regulado por centros neuronais superiores, polo que a micción pasa a ser un acto controlado, adaptándose ás normas sociais o que leva como dixemos a que o neno controle máis precozmente a micción diúrna e posteriormente a nocturna.(1,16)

Nos enuréticos, este proceso de maduración parece estar enlentecido, polo que aínda que control os esfínteres durante o día, non son capaces de facelo durante a noite.

A vexiga é unha estrutura que tamén parece seguir un ciclo circadiano, que consiste en aumentar a súa capacidade de reservorio de ouriño durante a noite (isto explica que a micción con máis volume do día, en condicións normais sexa a primeira da mañá).

O lugar de control da micción recibe o nome de centro pontino da micción (CPM) ou núcleo de Barrington, situado na protuberancia dentro do tronco encéfalo, constitúe o interruptor que inicia e coordina a micción, cando este centro se activa provoca a micción.(5,8)

podería ser moi interesante no contexto da enurese, xa que se superpón ao PMC, tanto anatómica como funcionalmente, así como, xoga un papel crucial no sistema nervioso simpático e ten conexións axonais coas células hipotalámicas que producen de vasopresina, todas elas, rexións que como se pode ver están claramente relacionadas coas teorías das principais causas fisiopatolóxicas da enurese, que se foron comentando ao longo desta revisión. A distensión da vexiga ou as contraccións do detrusor durante o sono xeran excitación mediante a activación das neuronas LC e ponto-mesencefálicas que ao superar certo límite debería producir o espertar do neno (3,8) .

O sistema nervioso autónomo está moi involucrado tanto na función da vexiga como no sono. O almacenamento de urina é promovido pola rama simpática e a micción pola rama parasimpática, con ordes opostas, contracción ou relaxación, regulando ao detrusor e ao esfínter mediante o PMC. Os dous compoñentes do sistema nervioso autónomo tamén teñen funcións, aínda que a actividade parasimpática é máis alta durante o sono profundo con movementos oculares non rápidos, mentres que todo espertar do sono vai acompañado dunha alta actividade simpática.

Tryggve Nevéus, propón a hipótese de que a enurese sexa unha patoloxía provocada por unha disfunción do sistema nervioso autónomo, cunha clara dominancia do sistema nervioso parasimpático, que leva a estes nenos a ter unha alteración na función da excitación do tracto urinario inferior., esta hipótese vese apoiada pola variabilidade da frecuencia cardíaca que se observe nos nenos enuréticos en comparación cos controis da mesma idade.(5,8)

Butler demostrou a través dos seus estudos que a maduración tardía do centro de micción pontino, levaba a estes nenos a unha falta de supresión do reflexo de micción durante o sono, observándose principalmente unha clara diminución da capacidade funcional da vexiga e unha hiperactividade do detrusor, o que leva aos nenos a poliúria e a continuación a enurese nocturna (4).

Unha das teorías actuais considera que os nenos con enurese, é dicir, nenos que non son capaces de espertar para miccionar durante o sono, é que padecen unha disfunción do hipotálamo que desencadea nesa falta de control sobre a micción durante o sono.(5)

Yeung y col. a través de cistomanometrías demostraron que os nenos enuréticos a estudio presentaban una capacidade vesical durante a noite máis de un 50% inferior a os nenos sen enurese da mesma idade. A maiores os primeiros presentaban con frecuencia contraccións inestables do detrusor.(5)

Por tanto, a causa da falta do control da micción durante o sono destes nenos, pode estar causada por a perda do control do SNC sobre o tracto urinario inferior, producindo esta hiperactividade vesical.

4.7. Espiña bífida oculta (SBO).

En 2018 unha serie de científicos levaron a cabo un estudo prospectivo de casos e controis para ver a posible relación de frecuencia na presentación de espiña bífida e a enurese nocturna.

Levou a cabo sobre 364 pacientes entre 6 e 15 anos(184 casos e 180 controis), os controis foron seleccionados ao acudir á consulta de uroloxía por EN mentres que os controis acudiran a consulta por dor abdominal, os enuréticos dividíronse segundo as definicións incluídas nesta revisión en monosintomáticos (sen outros síntomas do tracto urinario inferior (STUI) e no monosintomáticos (con outros síntomas).

Os resultados extraídos desta investigación foron: Detectouse SBO en 71 (19,5 %) de pacientes. Cando se compararon os grupos con e sen NE, o número de pacientes de SBO (26% VS. 17%, $P=0.044$), é dicir que a SBO se presenta con máis frecuencia no grupo NE.

Os datos sobre as características do paciente e as respostas ao tratamento amósanse na táboa 1.

Detectouse SBO en 71 pacientes (19,7%). Non houbo diferenza na localización de SBO entre os pacientes con e sen NE ($P=81$).

Dentro dos varóns do estudo o 63% presentaba enurese, fronte ao 53.7% que non o tiña ($P=0.044$), SBO aparecía no 26% fronte ao 17% que non padecía dita patoloxía ($P=0.044$), isto quere dicir que a SBO sí se presenta en maior porcentaxe nos varóns con EN que nos non enuréticos.

A prevalencia de SBO está entre o 12% e o 23% e é máis común en homes. Na nosa serie, esta proporción foi do 21,5 % . Obsérvase con maior frecuencia nos niveis das vértebras S1, L5, S2 e L4.

A idade , o sexo e a gravidade da EN promedio foron similares nos pacientes con e sen SBO

A disfunción da vexiga normalmente é o único síntoma que manifestan os pacientes con SBO, aínda que normalmente soen ser asintomáticos. Son asintomáticos sobre todo nas primeiras

etapas da vida, despois, conforme van medrando, pode chegar a producirse unha tracción e desoxixenación da medula espiñal, que os pode levar a manifestar máis síntomas. Neste estudo, observouse que aqueles que presentaban conxuntamente SBO e EN, tiñan con máis frecuencia anomalías vesicais que cando estas enfermidades se presentan por separado.

A principal limitación do estudo é que a prevalencia de SBO pode presentar diferenza xeográficas. A outra limitación é que non existen estudos urodinámicos a pacientes con EN debido as características invasoras destas probas. Sen embargo, o presente estudo pode considerarse o estudo do caso máis grande que amosa a relación entre SPO e NE ata a data.

Conclusión: A SBO é máis común en pacientes con NE que en pacientes sen NE. (6)

4.8. Teoría dos trastornos respiratorios obstructivos como causa da enurese.

A apnea obstructiva do sono (SAOS) e a enurese son problemas clínicos frecuentes nos nenos, que os investigadores pensan que poden estar relacionados nalgún grupo de enuréticos, mais os mecanismos fisiopatolóxicos aínda non están claros a día de hoxe.

A prevalencia da EN en nenos con SAOS é segundo estudo realizado por Miao-Shang Su e compañía do 10-40%, en contrapartida do 4-10% que vimos na poboación infantil xeral(4).

O SAOS é unha patoloxía que consiste na reiterada obstrución da farinxe de forma completa (apnea) ou parcial (hipoapneas) durante o sono, que se producen como consecuencia do colapso da vía aérea. A palabra apnea implica a interrupción do fluxo aéreo durante un período de polo menos 10 segundos, polo seu lado para que se produza a hipoapnea debe cumprirse algún dos seguintes criterios: unha redución do fluxo aéreo maior do 50%, menor do 50% pero con desaturación de osíxeno por encima do 3%, ou unha redución do fluxo aéreo menor ao 50% pero con evidencia no electroencefalograma de que se asocia con espertar. Art Internet (18).

Os trastornos respiratorios do sono constitúen un importante problema nos países desenvolados, onde atopamos unha prevalencia do 2-6% en nenos dentro da poboación xeral, mentres que se analizamos adolescentes obesos, esta prevalencia alcanza dun 13 a un 66% (4,18)

Resulta importante aclarar que as estatísticas, como é lóxico so nos están a mostrar os resultados dos pacientes diagnosticados, pero os clínicos estiman que hai un gran número de nenos e que padecen SAOS e non son sabedores deso.

O SAOS foi diagnosticado por primeira vez en nenos nos anos 70. Esta patoloxía normalmente asóciase con síntomas que poden ser observados polos pais como ronquidos, somnolencia diúrna ou incluso outros trastornos do sono como pesadelos ou somnambulismo. Na actualidade a polisomnografía é o gold stándar para a diagnose do SAOS, faise cando se producen cinco ou máis eventos á hora de apnea-hopopnea durante o sono do neno (18).

Esta patoloxía respiratoria provoca hipoxemia intermitente, hipercapnia, estrés oxidativo e lesións inflamatorias que desencadean trastornos neurocognitivos, disfunción do endotelio vascular, trastornos endocrinos e metabólicos, así como outros trastornos multisistémicos entre os que posiblemente se atope a enurese nocturna.

Varios ensaios clínicos levados a cabo por diferentes investigadores observaron que nos nenos con SAOS a prevalencia de EN era maior. Alexopoulos encontrou que 87 (16.6%) de 355 nenos con EN tiñan SAOS ($P=0.02$), polo seu lado El-Mitwalli demostrou no seu estudo que os nenos con SAOS tiñan unha frecuencia de EN maior ($P=0.003$) e que os nenos con EN eran significativamente máis tendentes a ter SAOS ($P<0.0001$) (18).

A. Tratamento curativo da SAOS = erradicación da EN

Posiblemente esta foi unha das razóns que levou aos investigadores a empezar a estudar a obstrución das vías respiratorias durante o sono como unha posible causa da EN, pois como se presenta a continuación, cando ao estudar aos nenos con SAOS aos que se lle realizaba amigdalectomía, observábase nun gran número deles, a corrección simultánea dos escapes nocturnos involuntarios.

Park encontrou que a prevalencia de EN en nenos con SAOS antes de realizar a amigdalectomía era de 17 (o que representaba un 9.3% dentro da mostra a estudo), mentras que tras a escisión tan so 4 (1.5%) seguían a padecer EN. Thottam encontrou que o 51.4% dos nenos con SAOS da mostra estudada mostraron unha melloría simultánea da obstrución das vías respiratorias, así como dos escapes nocturnos. Estes estudos móstrannos que cando se corrixe con cirurxía a obstrución respiratoria, tanto os síntomas de SAOS como os de EN melloran na maioría dos nenos (4).

Lehmann e conxunto con outros investigadores, levaron a cabo unha revisión sistemática na que analizaron a relación entre a adenoamigdalectomía e resolución da enurese

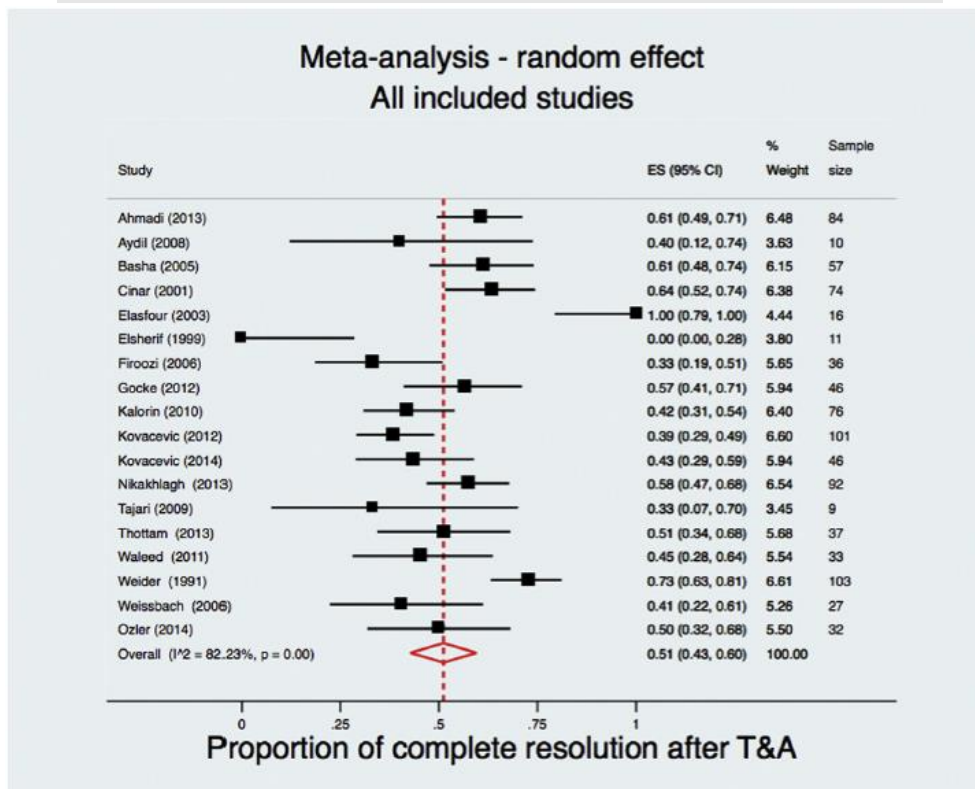
nocturna. Analizaron 18 estudios con un total de 890 pacientes, nos que se observaba unha melloría tras o tratamento quirúrxico do 68%, cunha proporción de curación completa (definida como unha redución de máis do 90 dos escapes nocturnos) de enurese do 54% (477 de 890 pacientes), unha resolución parcial (unha eliminación entre o 50-90% das miccións nocturnas involuntarias) do 14% (127 de 890) e sen curación, o restante 32% (286 de 890) (7).

Como se pode observar a taxa de curación tras o tratamento e considerablemente maior que a curación espontánea anual, entre un 10-15% segundo a bibliografía consultada.

tabla 1 Resumen de estudios incluidos.

Autor	Año	País	Pacientes incluido en análisis	Rango de edad (años)	Duración de hacer un seguimiento (meses)	CR	PR	NR	ROBAR
Weider y col.	1991	EE.UU.	103	3 mi 19	1 mi 12	75	mi	28	Bajo
Elsherif y Kareemullah	1999	Líbia	11	3 mi 12	1,5	mi	2	9	Alto
Cinar y col.	2001	pavo	74	6 mi decésis	3	47	3	24	Alto
Elasfour y col.	2003	Egipto	decésis	4 mi 10	3 mi 6	decésis	mi	mi	Alto
Basha y col.	2005	EE.UU.	57	2 mi 18	2 mi 24	35	13	9	Moderar
Weissbach y col.	2006	Israel	27	5 mi 14	1 mi 12	14	5	8	Bajo
Firoozi y col.	2006	EE.UU.	36	3 mi 10	6 mi 18	12	11	13	Bajo
Aydil y col.	2008	pavo	10	6 mi 14	3 mi 10	4	2	4	Moderar
Tajari y Taziki	2009	Iran	9	3 mi 12	1 mi 3	3	2	4	Moderar
Kalorin y col.	2010	EE.UU.	76	3 mi 15	3 mi 6	32	mi	44	Bajo
Waleed y col.	2011	Egipto	33	5 mi 10	3 mi 12	15	14	4	Bajo
Gocke y col.	2012	pavo	46	5 mi 18	3	26	8	12	Alto
Kovacevic y col.	2012	EE.UU.	101	5 mi 18	1 mi 24	39	10	52	Bajo
Ahmadi y col.	2013	Iran	84	3 mi 12	3	51	22	11	Bajo
Nikakhlagh y col.	2013	Iran	92	3 mi 15	mi	53	25	14	Alto
Thottam y col.	2013	EE.UU.	37	5 mi 15	2	19	mi	18	Bajo
Kovacevic y col.	2014	EE.UU.	46	5 mi 18	1	20	mi	26	Bajo
Ozler y Ozler	2014	pavo	32	5 mi 17	3 mi 12	decésis	10	6	Moderar
Totales			890			477 (54%)	127 (14%)	286 (32%)	

CR Z resolución completa; PR Z resolución parcial; NR Z sin resolución; ROBAR Z evaluación del riesgo de sesgo; ROBAR Z evaluación del riesgo de sesgo.



Tablas extraídas do artigo (7)

B. Trastorno da excitación do sono

A alteración do mecanismo do espertar xoga un papel fundamental na teoría da enuresis nos nenos con SAOS. No estudio do sono dos nenos con obstrución respiratoria viuse que padecían unha estimulación ou excitación repetida durante o sono, posiblemente isto se de por causa da obstrución do tracto respiratorio superior, o que levou a que fisioloxicamente, e para protexer o sono do neno se aumentara o límite do espertar, o que desemboca nunha diminución da sensibilidade ante o aumento do volume na vexiga ou a unha diminución da resposta ante o estímulo da contracción do detrusor. É dicir, os nenos con SAOS, tenden a desenvolver un sono profundo, o que a súa vez é unha causa de EN.

Nevés observou que os nenos con SAOS presentaban unha maduración tardía dos mecanismos de espertar, que os leva como se comenta anteriormente a ter un sono profundo e un espertar difícil, polo que, tanto a estimulación dunha vexiga chea, como as contraccións do detrusor enviaron senais ao cerebro do neno, pero como o límite para o espertar do seu cerebro esta aumentado, os nenos con SAOS non logran espertar a tempo, polo que presentan o episodio enurético (7).

C. Inestabilidade vesical e hiperactividade do detrusor

A micción é un complexo reflexo de retroalimentación positiva, unha suma de accións entre o esfínter interno da vexiga, o músculo detrusor e o control consciente da persoa (1).

Os episodios de hipoxia intermitente son frecuentes nos nenos con esta patoloxía da vía respiratoria, o que pode levar a un aumento da excitabilidade dos receptores vesicais, co sucesivo aumento da sinalización por parte do nervio urinario, maior contracción do esfínter interno e hiperactividade do detrusor, todo elo desembocando no episodio enurético .

Un dos estudos desta teoría observou que as mulleres que tiñan inestabilidade vesical, presentaban uns niveis de desoxihemoglobina maiores que os controis sans, o que leva a este investigador a postular que a hipoxia posiblemente estea relacionado coa inestabilidade de vexiga nos nenos que padecen ambas patoloxías, xa que numerosos estudos demostraron que os nenos con SAOS teñen unha saturación de osíxeno máis baixa que os que non teñen a patoloxía (4).

D. Citocinas inflamatorias

En comparación coa graxa subcutánea, a graxa visceral contén máis células graxas, o que induce ao organismo á secreción de citoquinas proinflamatorias a partir de macrófagos.

Como se mencionou ao inicio deste punto, varios estudos observaron un claro aumento da prevalencia de SAOS nos nenos obesos.

Gaines descubriu que a obesidade na adolescencia está directamente relacionada coa gravidade da obstrución das vías respiratorias durante o sono. Neste estudo o que fixeron os investigadores foi medir a resposta inflamatoria a través dos niveis de proteína C reactiva (PCR), é demostrouse que os niveis de PCR estaban directamente relacionados coa cantidade de graxa visceral do neno ou adolescente, o que leva a concluír que a resposta inflamatoria é debida a obesidade que padecen estes nenos.

Por outra banda, numerosos estudos, entre eles o do doutor Weintraub, observaron que os nenos obesos tamén padecen con maior frecuencia enurese, polo que existe a teoría de que esta elevada proporción de citoquinas inflamatorias nos nenos con sobrepeso sexa a causa do desenvolvemento tanto de SAOS como de EN (4).

E. Trastornos endócrinos e metabólicos

Numerosos estudos, como se mencionou no punto (Mencionar punto teoría da vasopresina) demostraron que a diminución da hormona vasopresina leva a un aumento da diurese nocturna que leva a un aumento da poliuria nocturna.

Durante a respiración os nenos con SAOS, vense obrigados a aumentar a presión negativa intratorácica, o que leva a unha expansión da parede da aurícula que provoca a estimulación da liberación de péptido natriurético cerebral, o que a súa vez leva a un aumento da eliminación de sodio, inhibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona no ril e reducindo simultaneamente a liberación de vasopresina(4,7).

Waleed e os seus colaboradores, atoparon na súa investigación que este aumento dos niveis do péptido natriurético auricular pode darnos unha explicación ao aumento da prevalencia de EN nos nenos con SAOS.

Para fortalecer máis esta teoría, observouse que tanto niveis de péptido natriurético como os de vasopresina se normalizan tras a eliminación da obstrución da vía respiratoria superior.

Kovacevic e outros investigadores, levaron a cabo un estudo prospectivo con 46 nenos de 5 a 18 anos con enurese nocturna e SAOS, aos que se lle realizou a adenoamigdalectomía, nestes observouse que case a metade tivo unha resolución completa da enurese, ademais de unha normalización das hormonas, aínda que como os propios investigadores destacan, esta normalización de substancias non explica porqué uns enuréticos curan tras a cirurxía e outros seguen tendo escapes (7).

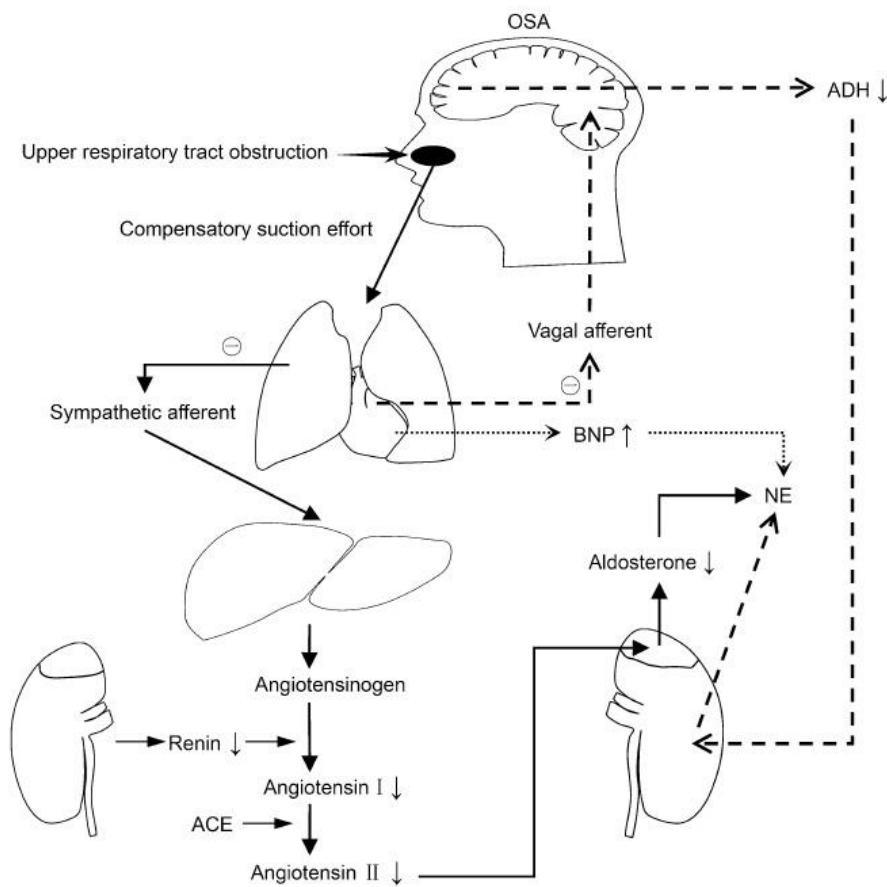


Ilustración 3 extraída do artigo (7)

Os resultados dos estudos clínicos analizados demostraron que o risco de EN en nenos con síndrome de apnea obstrutiva do sono é considerablemente maior que o dos controis sen SAOS.

Como conclusións deste punto: o trastorno neuroendocrino inducido polos reflexos cardiopulmonares e renais pode desempeñar un papel importante no mecanismo da EN en nenos con SAOS, pero esta hipótese aínda debe ser confirmada en estudos con animais

ademais disto tamén se deben desenrolar máis os coñecementos en relación ao estrés oxidativo e as respostas inflamatorias como posibles causas da relación entre estes dous trastornos (4).

4.9. Enurese como consecuencia de la patoloxía psiquiátrica.

Ata fai a penas unhas décadas, a EN era considerada un trastorno psiquiátrico, que grazas á gran cantidade de investigacións puido revelarse o súa etioloxía somática, aínda que a fisiopatoloxía sexa complexa e aínda estea sen aclarar definitivamente, con toda a información que se foi coñecendo, os científicos foron inclinándose as súas teorías etiolóxicas co paso do tempo totalmente cara o lado contrario a enfermidade psiquiátrica, máis no momento actual, atopámonos nun punto intermedio, no que se considera que a EN ten parte de psíquico e parte de somático (8)

O primeiro do que se debe partir neste apartado é de que os problemas psicolóxicos e os diagnósticos psiquiátricos son, máis comúns entre os nenos enuréticos en comparación coas taxas encontradas nos pares secos (6,8).

No momento actual atopámonos con dúas liñas de estudo que relacionan a enurese e psicoloxía:

- A enurese a miúdo causa problemas psicolóxicos debido á baixa autoestima que produce nestes nenos, especialmente cando persiste en idades máis avanzadas. Con frecuencia a enurese asóciase a un rendemento escolar deficiente, illamento social (estes nenos non queren durmir na casa de amigos ou campamentos) e peor calidade de vida dos pais, parece lóxico entón que investigadores como Alexopoulos e os seus colaboradores a encontrar unha clara prevalencia maior de problemas psicolóxicos nos nenos con EN en comparación cos seus controis (4,6,7).
- As discapacidades psiquiátricas do desenvolvemento, como o TDAH, están sobrerrepresentadas entre os nenos con enurese e viceversa, demostrouse claramente que tanto a enurese 2,88 veces maior (IC do 95% : 1,26 a 6,57) así como outros problemas de son máis común en nenos con TDAH que nos controis da mesma idade (1,3,8).

Actualmente descoñécese o motivo da asociación estatística entre enurese e TDAH. Unha das posibles explicacións que propoñen os estudosos no tema é que a asociación

podería explicarse en parte por unha alteración do sono. Observouse que os nenos con TDAH a miúdo teñen alteracións do sono, e que a falta de sono pode provocar problemas de concentración e hiperactividade. ¿Quizais algúns nenos con enurese combinada con trastornos psiquiátricos como o mencionado TDAH teñen unha alteración do sono subxacente que é a verdadeira causa de ambas patoloxías? É unha das preguntas que se fan os investigadores, aínda que por outra banda tamén observan que hai datos que apoian unha alteración do SNC, situada posiblemente no sistema de activación reticular pontino, que como se explicou no epígrafe de enurese como consecuencia da alteración do SNC é unha das zonas implicadas no control da micción ou un retraso na maduración do mesmo (3–5,8).

- Ademais, observouse que a comorbilidade psiquiátrica pode ser especialmente común entre os nenos con enurese secundaria, e dicir, os que volveron a presentar episodios de enurese, despois dun intervalo seco de polo menos 6 meses, pero isto soe estar explicado pola tensión que sofre o neno ante eventos como, o nacemento dun irmán ou a separación dos pais ...

Curiosamente, pese a que estes nenos tenden en xeral a non querer durmir fora da súa casa por medo a un escape miccional, observouse que cando estes nenos asisten por exemplo a “festas de pixama” non mollan a cama, isto aparece sobre todo nos enuréticos intermitentes, e non tanto en aqueles que se fan pis todas as noites o que leva aos investigadores a pensar que posiblemente exista unha causa psicolóxica que xustifique o por qué de unhas noites secas e outras húmidas.

- Para rematar a información acerca desta posible causa da enurese, non podemos deixar de mencionar a vella visión da enurese primaria causada por estrés psicolóxico, podería despois de todo, ser relevante, aínda que só nun grupo reducido de todos os enuréticos. Os eventos estresantes na primeira infancia aumentan o risco de enurese. Nun estudo recente sobre nenos saíndo da guerra, encontrou que o 18% tiña enurese (8).

Parece importante ter en conta os resultados da investigación de Sá e colaboradores, na que observaron que os nenos enuréticos se enfrontan a máis violencia doméstica que os non enuréticos, o que levará a estes nenos a ter aínda máis sentimento de inferioridade, baixo rendemento académico e incluso trastornos mentais graves (4).

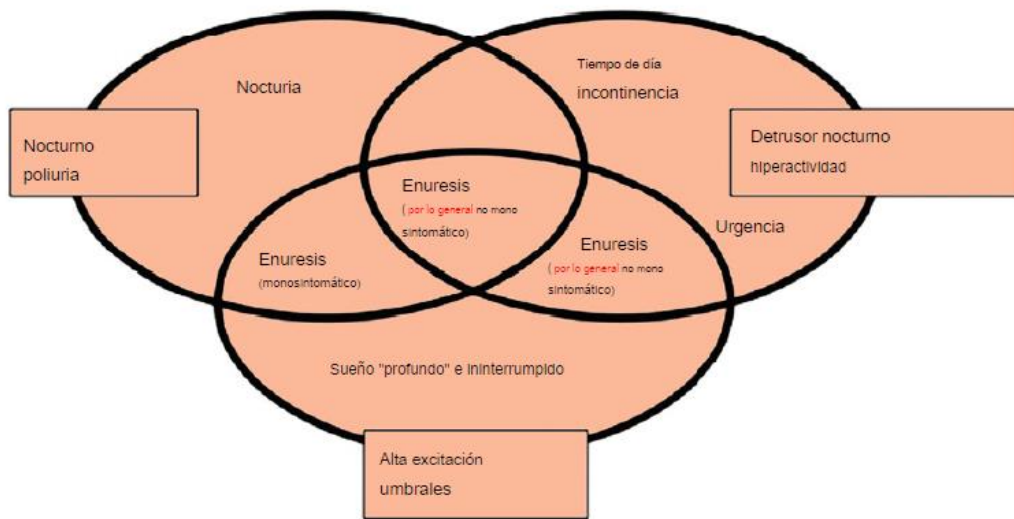


Ilustración 4 extraída do artigo (8)

5. DISCUSIÓN

A continuación levarase a cabo un pequeno resumen de cada unha das teorías que se foron desenvolvendo onde se recollen os resultados xerais dos estudos consultados sobre a causa da enurese nocturna:

O sono segue a ser unha das principais hipóteses de traballo dos investigadores, pero a información sobre o impacto na enurese segue a sen ser definitivo. Tras a análise dos artigos consultados, parece claro que por norma xeral a micción involuntaria ocorre nas primeiras horas de sono, o que fisiopatolóxicamente parece moi importante de cara que este é o momento no que se produce maior cantidade de ouriña e o neno se atopa nun sono máis profundo.

En canto a poliuria nocturna, na maioría de investigacións en canto a esta teoría, tense visto que algúns grupos de enuréticos teñen unha produción de ouriña nocturna considerablemente maior que os controis sans, que parece estar provocado por unha produción deficiente de ADH durante o sono destes nenos. Algúns autores defenden que a poliuria poida ser causada por un baixo nivel de Acuoporina 2 na asa de Henle.

Outros investigadores, explican o déficit de ADH por causa dunha vexiga diminuída de tamaño.

Pero, tralo relativo éxito da terapia coa desmopresina, esta teoría comezou a perder forza, e parece gañar forza a idea de que a poliuria se debe a alteracións doutros ritmos circadianos e non tan so do da ADH.

Por outra banda, as alteracións vesicais, pese a que ao longo da historia foron moitos os autores que consideraron as anormalidades vesicais como causantes da enurese, hoxe en día a maioría de nenos con enurese monosintomática presentan unha capacidade vesical anatómica normal, así como unha capacidade funcional diúrna normal, aínda que si teñen alteracións nocturnas da mesma, especialmente os nenos resistentes á desmopresina, que tenden a ter hiperactividade vesical ou unha capacidade vesical reducida con máis frecuencia.

Dende fai numerosas décadas, sábese que os enuréticos, por algunha razón aínda non esclarecida, teñen un límite do despertar maior que os non enuréticos, é dicir ante o mesmo estímulo, mentres que os non enuréticos espertan, os enuréticos non o conseguen. A maioría dos científicos coinciden en que isto debe ser un método do cerebro para protexer o sono do neno ante algunha alteración oculta que probablemente produza activacións cerebrais con moita frecuencia.

Alteracións hemodinámicas: posiblemente algunha disfunción do sistema nervioso autónomo, por exceso de actividade do sistema parasimpático, sexa a causa da alteración da presión arterial nocturna nos enuréticos, especialmente importante nos nenos con poliuria nocturna.

Dentro dos estudos do sistema nervioso central dos nenos con enurese, deféndese unha alteración no núcleo pontino da micción que leva durante o sono aos escapes involuntarios, outra das principais hipóteses é que estes nenos posiblemente presentan un retraso de maduración, ao asociarse con frecuencia a enurese a retrasos no desenvolvemento motor ou da linguaxe.

Dentro do sistema nervioso, atopas a teoría da espiña bífida oculta como causante da enurese, xa que numerosos estudos, atoparon un claro aumento desta alteración anatómica nos nenos enuréticos.

En canto ao SAOS como causa da enurese, débese saber que esta é unha das teorías que máis se está a desenvolver nos últimos tempos, nace como no caso da espiña bífida, de observarse unha elevada prevalencia de enurese nos nenos con SAOS (10-40%). A teoría baséase en que a obstrución ao fluxo aéreo produce microespertares constantes ao longo da noite no neno, o que leva a un aumento do límite do espertar, que produce consecutivamente a micción involuntaria así como a observacións de que un número importante de nenos se curaba de enurese ao realizarlle a amigdalectomía por causa da SAOS.

Parece claro que a psicoloxía ten algo que ver coa enurese nocturna, pois as taxas de patoloxía psiquiátrica en nenos con enurese son claramente máis elevadas, o que os científicos aínda non foron capaces de desvelar é se estes trastornos sería a causa ou a consecuencia.

Como se observa moitas das teorías poden combinarse, especialmente a da alteración da excitación coa obstrución do fluxo aéreo durante o sono, que por outra banda son as teorías que máis se están a desenvolver nos últimos tempos.

6. CONCLUSIONES

Se algo queda claro dentro dos artigos consultados é que:

1. A enurese non é unha única condición se non varias, é dicir, todos os nenos teñen en común que sofren episodios enuréticos durante o sono, pero dentro desta definición existe unha ampla variedade de fenotipos que levan a que non exista un consenso dentro do mundo científico sobre cal é a verdadeira fisiopatoloxía da enurese.
2. Pese a ser profundamente estudada durante décadas, a día de hoxe aínda non existe suficiente evidencia que nos permita afirmar que algunhas das teorías mencionadas sexa a verdadeira causa desta enfermidade.
3. A visión da enurese como unha enfermidade plenamente psiquiátrica, parece hoxe en día xa meramente desterrada.
4. A liña de investigación máis prometedora no momento actual parece a ser a relación entre o síndrome de apnea do sono como causante dunha alteración no límite do espertar dos nenos, que acaba facendo que este sexan incapaces de espertar ante as sinais da dunha vexiga chea, convertíndose polo tanto en enuréticos.
5. Á vista das elevadas proporción de nenos con espiña bífida que presentan enurese, parece tamén interesante o desenvolvemento desta liña de investigación, xa que con tan so estudos de imaxe durante a xestación, este defecto podería correxirse precozmente e evitar polo tanto o desenvolvemento da enurese.
6. Por todo isto, conclúese que é preciso o desenvolvemento de máis estudos, con maior evidencia científica e posiblemente maiores tamaños muestrais, así como menor heteroxenicidade entre eles, especialmente no campo da síndrome da apnea do sono.

7. DECLARACIÓN DE INTERESES

A autora declara non ter ningún conflito de interese.

8. REFERENCIAS

1. Haid B, Tekgül S. Primary and Secondary Enuresis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Eur Urol Focus*. 1 de abril de 2017;3(2):198-206.
2. ICCS - International Children's Continence Society [Internet]. ICCS. [citado 28 de abril de 2021]. Disponible en: <http://i-c-c-s.org/>
3. Senha R, Raut S. Management of nocturnal enuresis - myths and facts. *World J Nephrol*. 6 de julio de 2016;5(4):328-38.
4. Su M-S, Xu L, Pan W-F, Li C-C. Current perspectives on the correlation of nocturnal enuresis with obstructive sleep apnea in children. *World J Pediatr*. 1 de abril de 2019;15(2):109-16.
5. Pedersen MJ, Rittig S, Jennum PJ, Kamperis K. The role of sleep in the pathophysiology of nocturnal enuresis. *Sleep Med Rev*. 1 de febrero de 2020;49:101228.
6. The Relationship Between Nocturnal Enuresis and Spina Bifida Occulta: A Prospective Controlled Trial - *Urology* [Internet]. [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(18\)30805-7/fulltext](https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(18)30805-7/fulltext)
7. Lehmann KJ, Nelson R, MacLellan D, Anderson P, Romao RLP. The role of adenotonsillectomy in the treatment of primary nocturnal enuresis in children: A systematic review. *J Pediatr Urol*. 1 de febrero de 2018;14(1):53.e1-53.e8.
8. Pathogenesis of enuresis: Towards a new understanding - Nevés - 2017 - *International Journal of Urology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.13310>
9. DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
10. Asociación Española de Pediatría | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 7 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/>
11. Dossche L, Walle JV, Van Herzeele C. The pathophysiology of monosymptomatic nocturnal enuresis with special emphasis on the circadian rhythm of renal physiology. *Eur J Pediatr*. 1 de junio de 2016;175(6):747-54.
12. Hormona antidiurética - EcuRed [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.ecured.cu/Hormona_antidiur%C3%A9tica
13. Fernández LMR, Manzano SG. Diagnóstico y tratamiento de la enuresis nocturna. :11.
14. Espino Aguilar. Aspectos endocrinológicos de la enuresis infantil [Internet]. studylib.es. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://studylib.es/doc/6374500/aspectos-endocrinologicos-de-la-enuresis-infantil>
15. J. Ocón JI. Ritmo nictameral de la presión arterial. *Nefrología*. 1 de junio de 2002;22:27-38.
16. Vila Coll MA, Gallardo Guerra MJ. Incontinencia urinaria, una visión desde la Atención Primaria. *Med Fam SEMERGEN*. 1 de junio de 2005;31(6):270-83.

17. euskalemfyre. Anatomia y fisiología de la micción [Internet]. 09:35:16 UTC [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/euskalemfyre/anatomia-y-fisiologia-14040314>
18. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Mur Villar N, García García I, Guisado Barrilao R. Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño y factores de riesgo en el niño y el adolescente: revisión sistemática. *Nutr Hosp.* diciembre de 2013;28(6):1781-91.